

**Über den Einfluß chronischer
Fencamfaminzufuhr auf Leistungsverhalten
und Energiehaushalt weißer Mäuse**

Vorgelegt

von

Manfred K. Gabrys

aus

Altdorf

1977

Aus dem Pharmakologischen Institut
Lehrstuhl für Toxikologie und Chemotherapie
der Universität Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Professor Dr.C.-J. Estler

Über den Einfluß
chronischer Fencamfaminzufuhr
auf Leistungsverhalten
und Energiehaushalt weißer Mäuse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Manfred K. Gabrys
aus
Altdorf

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. C.-J. Estler

Tag der mündlichen Prüfung: 02. August 1977

Herrn Professor Dr. C.-J. Estler
möchte ich danken für die Überlassung
des Themas, sowie für die wertvolle
Unterstützung, auch von Seiten seiner
Mitarbeiter, bei der Durchführung
dieser Arbeit.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

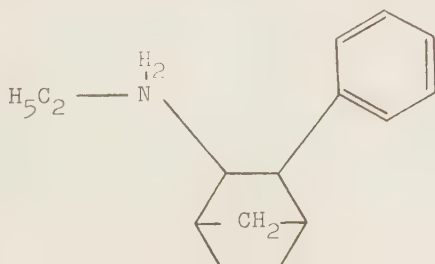
I.	EINLEITUNG	1
II.	METHODIK	5
III.	BEOBACHTUNGEN und ERGEBNISSE	10
IV.	DISKUSSION	25
V.	ZUSAMMENFASSUNG	29
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	31
VII.	LEBENS LAUF	34

I. EINLEITUNG

In einer Arbeit von Estler, Ammon und Herzog aus dem Jahre 1969 wurde festgestellt, daß die chronische Verabreichung des Psychostimulans Coffein die Schwimmleistung weißer Mäuse erheblich herabsetzte, wobei die verminderte Leistungsfähigkeit nicht auf einem Mangel an Substrat beruhen konnte, da eine Abnahme der Kohlenhydrat- und Fettreserven nicht beobachtet wurde.

Demgegenüber zeigte eine andere Untersuchung (Gabrys, 1976) über die Auswirkungen einer chronischen Methamphetaminzufuhr auf die Schwimmleistung weißer Mäuse, daß dieses Psychostimulans die Schwimmdauer der Tiere nicht herabsetzte. Es stellte sich nun die Frage, welchen Einfluß andere zentralerregende Substanzen auf das Leistungsvermögen weißer Mäuse besitzen. Dieser Frage sollte in der vorliegenden Studie am Beispiel des Fencamfamin nachgegangen werden, wobei die Aufgabe darin bestand, zu untersuchen, welche Auswirkungen Fencamfamin bei chronischer Zufuhr auf die Schwimmleistung und das Stoffwechselverhalten weißer Mäuse besitzt. Die Wahl fiel auf Fencamfamin, weil es pharmakologische Ähnlichkeit mit den Phenäthylamin-Derivaten Amphetamin und Methamphetamin hat.

Fencamfamin ist die chemische Kurzbezeichnung für das 2-Äthylamino-3-phenyl-norcamphan, im Handel als Reaktivan[®]. Es weist folgende Strukturformel auf:



Die aus dem Strukturbild erkennbare chemische Verwandtschaft mit den Katecholaminen erklärt die sympathikomimetische Wirksamkeit dieser Substanz. Nach einer Arbeit von Sayers und Handley (1973) sind die Katecholamin-Rezeptoren als direkter Angriffspunkt des Fencamfamins zu betrachten. Doch konnten unter therapeutischer Dosierung beim Menschen keine Wirkungen auf den Kreislauf festgestellt werden (Hotovy et al., 1961). Diesbezügliche Untersuchungen an Katzen mit erhöhten Dosen zeigten das gleiche Ergebnis (Müller-Calgan, Hotovy, 1961).

Die zentralerregende Wirkung des Fencamfamins beruht auf einer Stimulierung des thalamoretikulären Systems durch Absenken der Reizschwelle der retikulären Erregbarkeit (Birkmayer, Danielczyk, 1961). Dadurch führen schon sonst unterschwellige Reize zu einer zerebralen Aktivitätssteigerung, die von Magoun und Moruzzi als "arousal reaction" bezeichnet wurde (Birkmayer, Danielczyk, 1965), die über absteigende Bahnen ihrerseits wieder eine vegetative Erregungssteigerung zur Folge hat.

Die zentralerregende Wirkung von Fencamfamin ließ sich auch im Tierversuch nachweisen. Mäuse und Ratten reagierten auf orale Gaben der Substanz mit einer Erhöhung ihrer lokomotorischen Aktivität, ebenso mit einer gesteigerten Reaktionsbereitschaft auf akustische und mechanische Reize (Hotovy et al., 1961; Sommer, Hotovy, 1961; Müller-Calgan, Hotovy, 1961), was sich mit der oben genannten aktivierenden Wirkung auf die "arousal reaction" erklären läßt. Die Lernleistung von Ratten wurde durch mehrwöchige Gabe von Fencamfamin deutlich

verbessert (Hotovy et al., 1961). Des weiteren wurde in verschiedenen Versuchen ein durch Applikation von Fencamfamin induzierbares stereotypes Verhalten beobachtet (Sayers, Handley, 1973), ein Effekt, den man in Analogie zu ähnlichen Wirkungen anderer Amphetamine durch eine Wirkung der Substanz auf die Dopamin-Rezeptoren im Striatum erklären kann (Sayers, Handley, 1973; Fog, 1969). Von Hotovy und Mitarbeitern (1961) wurde des weiteren eine anorektische Wirkung der Substanz beschrieben, beobachtet an Ratten nach einmaliger Applikation und mitgeteilt, daß das Präparat bei Katzen zwar erregend wirkte, aber die Aggressivität nicht steigerte.

Beim Menschen sind die Wirkungen des Fencamfamin mannigfaltig. Es erhöht die intellektuelle Aktivität, erkennbar an einem Leistungszuwachs, z.B. in Rechen-tests, und verbesserten Apperzeptionsleistungen (Janke, Amelang, 1965). Weiterhin sind eine Erhöhung des Antriebs und der Leistungsbereitschaft zu beobachten, woraus sich auch eines der Indikationsgebiete ableitet: der Einsatz bei depressiven und gehemmten Patienten. Damit im Zusammenhang steht die Vergrößerung der sozialen Aufgeschlossenheit, der Kontaktbereitschaft und die subjektive Steigerung des Aktivitätsgefühles, was man zusammengefaßt als eine "Veränderung der Emotionalität in positiver Richtung" (Janke, Amelang, 1965) bezeichnen könnte.

Als weitere Indikationsgebiete wären nach Angaben der Herstellerfirma zu nennen: Psychische und körperliche

Erschöpfung, verminderte Leistungsfähigkeit im Alter und in der Rekonvaleszenz, außerdem Antriebsverarmung bei Zerebralsklerose, Parkinsonismus und nach apoplektischem Insult.

Die Gefahr der Gewöhnung und der Abstinenzerscheinungen nach Absetzen des Medikamentes ist sehr viel geringer als bei anderen Amphetaminderivaten. Fencamfamin wurde deshalb auch nicht den Betäubungsmittelgesetzen unterstellt.

Da hinsichtlich der Stoffwechselwirkungen bisher wenig bekannt ist - einer Veröffentlichung von Hotovy und Mitarbeitern (1961) ist zu entnehmen, daß der Blutzuckerspiegel von Kaninchen durch das Medikament mäßig erhöht wird -, bestand eine weitere Aufgabe der vorliegenden Arbeit darin, den Einfluß von Fencamfamin auf den Blutzuckerspiegel, den Glykogengehalt von Leber und Muskel als wesentlichste Kohlenhydratreserven, den Spiegel der unveresterten Fettsäuren im Blut und auf das Gesamtkörperfett als Parameter für den Fettstoffwechsel weißer Mäuse vor und während der körperlichen Arbeit zu untersuchen.

II. METHODIK

1.) Allgemeines

Als Versuchstiere dienten männliche NMRI-Mäuse, die zu Versuchsbeginn ein Gewicht von 20 ± 2 g aufwiesen. Die Tiere wurden mit Standardpreßfutter (Herilan[®]) ad libitum ernährt. Der Futterverbrauch wurde wöchentlich kontrolliert, wobei die angegebenen Werte insofern nur als Näherungswerte zu betrachten sind, da nicht zu vermeiden war, daß ein geringer Teil des Futters von den Tieren verstreut wurde und nicht mehr zurückgewogen werden konnte. Dem Trinkwasser, das die Tiere ebenfalls ad libitum erhielten, wurde die zu testende Substanz Fen-camfamin für sechs Wochen zugesetzt. Dabei wurde die Menge so gewählt, daß die Mäuse im Mittel eine Dosis von 14 mg/kg/Tag zu sich nahmen. Um eine möglichst genaue Dosierung zu gewährleisten, wurden der Wasserverbrauch und das Kollektivgewicht der Tiere zweimal wöchentlich bestimmt.

Die Haltung erfolgte in Kunststoffkäfigen auf Sägemehl-streu, wobei sich durchschnittlich etwa 10 Tiere in einem Käfig befanden. Pro Versuchsreihe wurden bis zu 20 Tiere angesetzt. Als Kontrollgruppe dienten Tiere, die unter gleichen Bedingungen gehalten wurden, jedoch mit dem Unterschied, daß deren Trinkwasser keinen Zusatz erhielt.

2.) Schwimmversuche

Nach Ablauf der sechs Wochen wurden die Tiere einem Schwimmtest unterworfen. Ein vorheriges Training fand nicht statt. Sie wurden dazu in ein Bassin mit 25°

warmem Wasser gesetzt, dessen Temperatur über einen Thermostaten konstant gehalten wurde. Dem Wasser war ein Detergens zur besseren Benetzung des Felles zugesetzt (0,75 g Pril[®]/l Wasser). Die Tiere wurden in zwei Gruppen geteilt. Bei der einen Gruppe wurde mit einer Stoppuhr die bis zur Erschöpfung erreichte Schwimdauer gemessen. Ein Tier wurde dann als erschöpft betrachtet, wenn es, nachdem es untergegangen war, nach einigen Sekunden nicht mehr aus eigener Kraft die Wasseroberfläche erreichen konnte. Das Tier wurde dann aus dem Wasser genommen.

Da die individuellen Schwimmleistungen der Mäuse eine große Streubreite aufweisen können, es aber für die Analyse des Stoffwechselverhaltens wichtig war, Werte zu gewinnen, die auf den gleichen zeitlichen Bedingungen beruhen, wurden die Tiere der zweiten Gruppe nach acht Minuten aus dem Wasser genommen, weil dies eine Schwimmzeit war, von der man erwarten durfte, daß sie von jedem Tier erreicht würde.

3.) Körpertemperatur

Die Körpertemperatur der Tiere wurde vor und nach dem Schwimmen mit einem thermoelektrischen Rektalthermometer (Firma Ellab, Kopenhagen) bestimmt. Die Meßdauer betrug sieben Sekunden.

4.) Drehstabversuch

Drei Tage vor Ablauf der sechs Wochen wurde ein Drehstabversuch durchgeführt. Die vorher geringfügig trainierten Tiere wurden auf einen mit 60 Umdrehungen pro

Minute rotierenden Stab gesetzt, auf dem sie sich halten mußten. Sie waren dabei voneinander durch Plastikscheiben getrennt. Die Umdrehungen des Stabes wurden maschinell gezählt. Jede Laufleistung über 50 Umdrehungen wurde zur Versuchsauswertung herangezogen.

5.) Stoffwechseluntersuchungen

Alle Untersuchungen (außer c) wurden an je einer Gruppe von Tieren, die bis zur Erschöpfung geschwommen waren, die acht Minuten geschwommen waren und die nicht geschwommen waren durchgeführt.

a) Bestimmung der unveresterten Fettsäuren im Blut

Die Bestimmung der unveresterten Fettsäuren erfolgte mit der kalorimetrischen Methode nach Duncombe (1964) mit einem Testsatz der Firma Haury. Dabei wurden die unveresterten Fettsäuren des Serums mit Kupfernitrat in chloroformlösliche Kupfersalze übergeführt. Die anschließende Kupferbestimmung im Chloroformextrakt erlaubt dann den Schluß auf die im Serum vorhandenen Äquivalente freier Fettsäuren.

Um das für die Untersuchung benötigte Blut zu gewinnen, wurden die Mäuse decapitiert und entblutet.

b) Bestimmung des Blutzuckers

Zur enzymatischen Blutzuckerbestimmung nach der GOD-Perid[®]-Methode wurde die Biochemica-Test-Combination der Firma Boehringer, Mannheim verwendet. Der Reaktionsweg verläuft wie folgt:

Glucose wird mit Glucose-Oxidase (GOD) zu Gluconolacton

oxidiert, dieses geht in wässriger Lösung in Gluconsäure über.



Unter Einwirkung von Peroxidase oxidiert das entstandene Wasserstoffperoxid das 2,2'-Azino-di(3-äthyl-benz-thiazolin-sulfonsäure-(6))-diammoniumsalz (ABTS) zu einer blaugrünen Verbindung, deren Farbintensität photometrisch bestimmbar und der Glucosekonzentration proportional ist.



Die Blutgewinnung erfolgte wie unter a) beschrieben.

c) Bestimmung des Gesamtkörperfettes

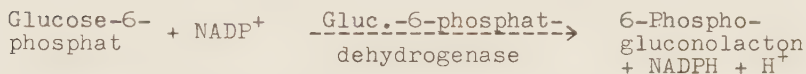
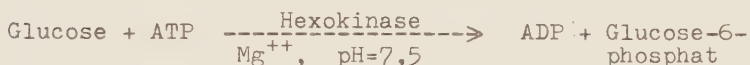
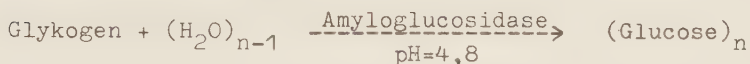
Zu dieser Bestimmung wurden nur Mäuse verwendet, die nicht geschwommen waren. Die getöteten Tiere wurden in flüssiger Luft eingefroren und im Mörser zu einem möglichst homogenen Pulver zerrieben. Anschließend wurde jeweils ein aliquoter Teil des Pulvers in der Soxhlet-Apparatur mit Äthyläther acht Stunden lang extrahiert. Die Ermittlung der Fettmenge erfolgte nach Abdampfen des Äthers durch Auswiegen des Rückstandes.

d) Enzymatische Glykogenbestimmung in Leber und Muskel

Die Tiere wurden durch Genickbruch getötet und sofort in flüssiger Luft eingefroren, um durch die extrem niedrige Temperatur die Stoffwechselreaktionen im Gewebe sofort abzustoppen. Die zu untersuchenden Organe wurden im gefrorenen Zustand präpariert und mit 0,6 N Perchlorsäure enteweißt. Die Glykogenkonzentration ($\mu\text{mol/g Organ}$) wurde im gekoppelten optischen Test in Anlehnung an die Methode von Keppler und Decker (1974)

bestimmt, wobei Reagentien der Firma Boehringer, Mannheim Verwendung fanden.

Nachfolgend das Prinzip der enzymatischen Glykogenbestimmung mit Amyloglucosidase.



Die durch die Glykogenhydrolyse freigesetzte Glucosemenge entspricht der Zunahme von NADPH und ist am Photometer an der Extinktion ablesbar. Die Ansätze wurden in Mikroküvetten bei 340 nm gemessen.

Die Versuchsergebnisse wurden hinsichtlich Streuung und Signifikanz mit Hilfe des t-Tests von Student statistisch überprüft, wobei der Unterschied zwischen zwei Mittelwerten als signifikant betrachtet wurde, wenn $P \leq 0,05$. In den Abbildungen sind jeweils die Mittelwerte und deren Streuung angegeben.

III. BEOBACHTUNGEN und ERGEBNISSE

1.) Allgemeines Verhalten

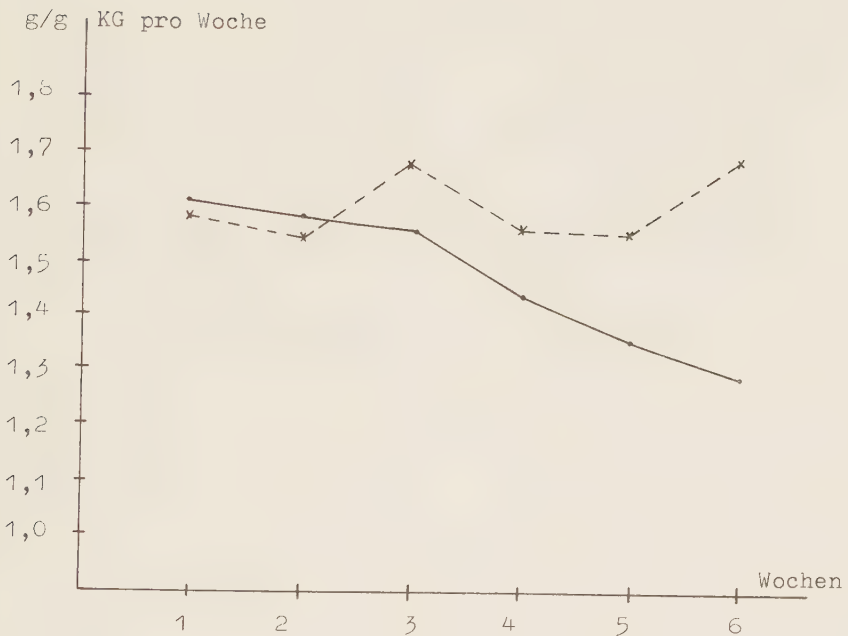
Während der sechswöchigen Medikationsperiode fiel auf, daß die mit Fencamfamin behandelten Tiere eine gegenüber den Kontrolltieren deutlich erhöhte Bewegungsfreudigkeit zeigten. Ebenso reagierten die Tiere auf äußere Reize wesentlich lebhafter als die Kontrolltiere und brauchten auch längere Zeit als diese, um sich wieder zu beruhigen. Es schien, als sei die Aggressivität der Tiere erhöht. Sehr oft kam es zu Beißereien. Nahezu jedes Tier hatte Bißwunden am Körper, vornehmlich im Bereich der Schwanzwurzel, was bei den Kontrolltieren nur sehr vereinzelt der Fall war. Es kam allerdings nicht vor, daß ein Tier totgebissen wurde.

2.) Futterverbrauch und Gewichtsverlauf

Aus Abbildung 1 geht hervor, daß der wöchentliche Futterverbrauch, bezogen auf das Körpergewicht bei behandelten und unbehandelten Tieren bis zum Ende der 5. Woche annähernd gleich war. In der 6. Woche bestand ein Unterschied zwischen beiden Gruppen dergestalt, daß bei weiterem Absinken des Futterverbrauchs der Kontrolltiere, die unter Fencamfamin stehenden Tiere mehr Futter als vorher zu sich nahmen. Dennoch läßt sich sagen, daß die Futteraufnahme der mit Fencamfamin behandelten Mäuse nicht deutlich über oder unter der der unbehandelten Tiere lag.

Diese Tatsache findet ihre Entsprechung im Gewichtsverlauf der beiden Kollektive. Wie aus Abbildung 2 ersichtlich ist, sind die Kurven für die Gewichtszunahme,

die bei behandelten und unbehandelten Mäusen einen kontinuierlichen Anstieg zeigen, nahezu identisch. Die unter Fencamfamin stehenden Tiere hatten zu Versuchsende ein Durchschnittsgewicht von $35,2 \pm 0,6$ g gegenüber $36,9 \pm 1,0$ g bei den Kontrolltieren (Abb.3).

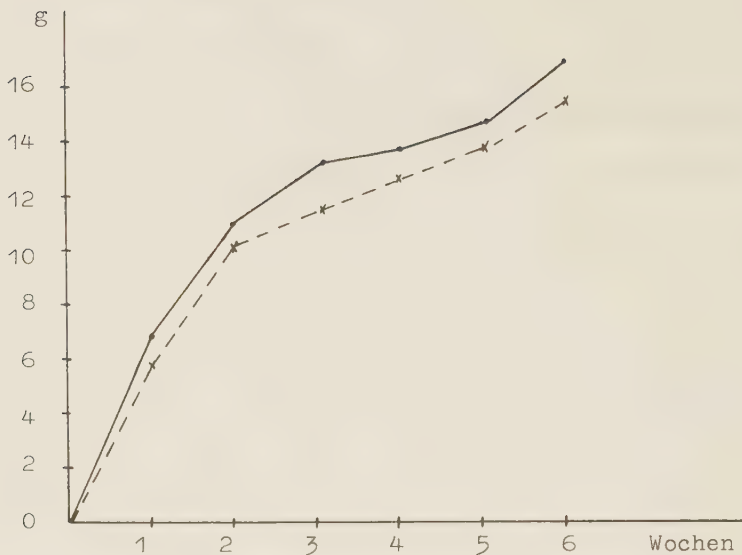


(Abb. 1)

Der Einfluß von Fencamfamin auf den Futterverbrauch von Mäusen. Angegeben sind die Mittelwerte.

—•— Kontrollen

—x—x— Fencamfamin (14 mg/kg/die über 6 Wochen)

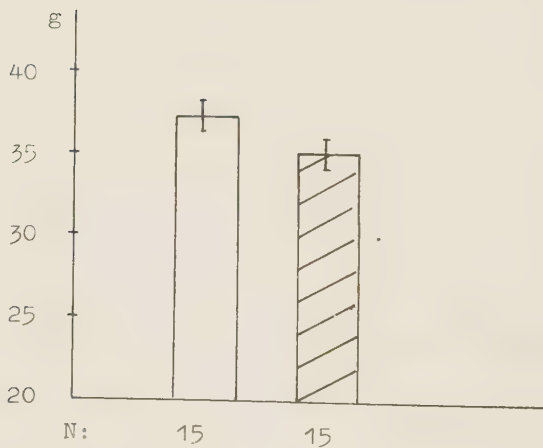


(Abb. 2)

Der Einfluß von Fencamfamin auf die Gewichtszunahme von Mäusen. Angegeben sind die Mittelwerte.

—•— Kontrollen

-- Fencamfamin (14 mg/kg/die über 6 Wochen)



(Abb. 3)

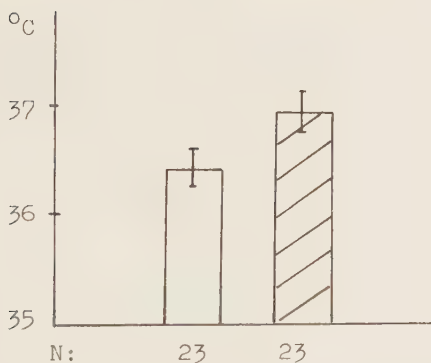
Der Einfluß von Fencamfamin auf das Körpergewicht von Mäusen. Angegeben sind die Mittelwerte und deren Streuung.

□ Kontrollen

▨ Fencamfamin (14 mg/kg/die über 6 Wochen)

3.) Körpertemperatur

Bei der rektalen Bestimmung der Körpertemperatur vor dem Schwimmen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Mäusen. Die Temperatur der Kontrolltiere lag bei $36,4 \pm 0,2^{\circ}$, die der unter Fencamfamin stehenden Tiere bei $36,9 \pm 0,2^{\circ}$ (Abb.4). Nach acht Minuten Schwimmen betrug die Temperaturabnahme der Kontrollmäuse im Durchschnitt $8,5 \pm 0,1^{\circ}$; bei den behandelten Tieren war die Temperaturabnahme mit $10,0 \pm 0,1^{\circ}$ signifikant größer. Nach Schwimmen bis zur Erschöpfung war schließlich die Körpertemperatur bei der Kontrollgruppe im Durchschnitt um $10,0 \pm 0,3^{\circ}$ gesunken, bei der mit Fencamfamin behandelten Gruppe um $10,6 \pm 0,2^{\circ}$, was keinen signifikanten Unterschied ergab (Abb.5 & 6).

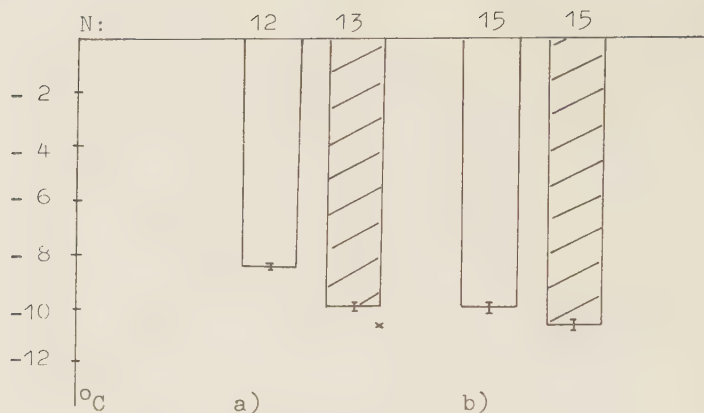


(Abb. 4)

Der Einfluß von Fencamfamin auf die Körpertemperatur von Mäusen. Angegeben sind die Mittelwerte und deren Streuung.

□ Kontrollen

▨ Fencamfamin (14 mg/kg/die über 6 Wochen)



(Abb. 5)

Der Einfluß von Fencamfamin auf die Temperaturabnahme im Schwimmversuch bei Mäusen. Angegeben sind die Mittelwerte und deren Streuung.

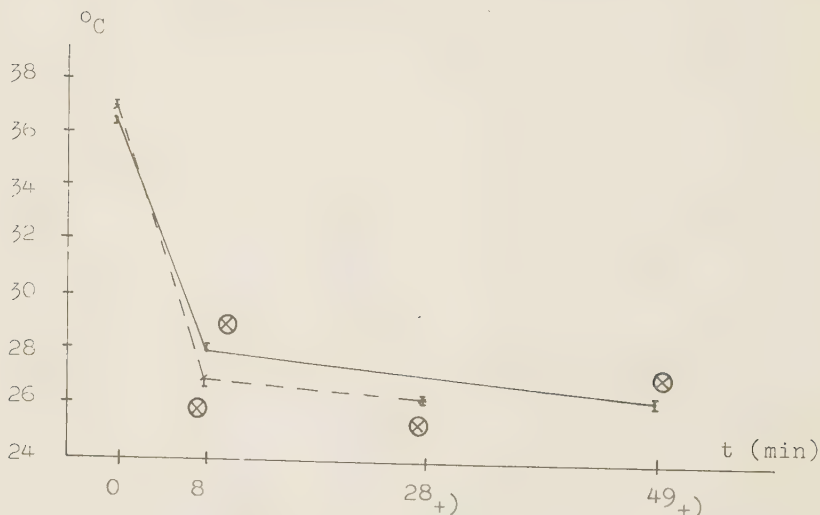
a) nach 8 min Schwimmen

b) nach Schwimmen bis zur Erschöpfung

□ Kontrollen

▨ Fencamfamin (14 mg/kg/die über 6 Wochen)

* $P \leq 0,05$ (bezogen auf die Kontrollen)



(Abb. 6)

Der Einfluß von Fencamfamin auf die Körpertemperatur von Mäusen im Schwimmversuch. Angegeben sind die Mittelwerte und deren Streuung.

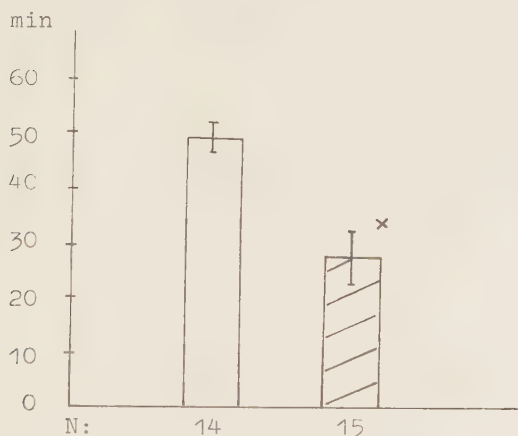
— Kontrollen

---* Fencamfamin (14 mg/kg/die über 6 Wochen)

⊗ $P \leq 0,05$ (bezogen auf die Ausgangswerte)

4.) Schwimmleistung

Die Schwimmleistung der unbehandelten Tiere lag bei durchschnittlich 49 ± 3 Minuten, bei den unter Fencamfamin stehenden Tieren wurde eine durchschnittliche Schwimmdauer von 28 ± 5 Minuten ermittelt, was eine signifikante Leistungsminderung der behandelten Tiere darstellt (Abb.7).



(Abb. 7)

Der Einfluß von Fencamfamin auf die Schwimmleistung von Mäusen. Angegeben sind die Mittelwerte und deren Streuung.

□ Kontrollen

▨ Fencamfamin (14 mg/kg/die über 6 Wochen)

x $P \leq 0,05$ (bezogen auf die Kontrollen)

5.) Drehstabversuch

In der Darstellung der Methodik wurde bereits erwähnt, daß die Tiere durch ein geringfügiges Training auf diesen Versuch vorbereitet wurden. Beim endgültigen Versuch wurde für die Kontrollgruppe eine durchschnittliche Laufleistung von 309 ± 173 Umdrehungen ermittelt, für die mit Fencamfamin behandelten Tiere wurden

450 $\pm$ 160 Umdrehungen protokolliert. Besseren Aufschluß über die Laufleistung in beiden Kollektiven verleiht die untenstehende Tabelle, in der versucht wurde, die von den einzelnen Individuen eines Kollektivs erreichten Leistungen prozentual aufzuschlüsseln. Dabei wird deutlich, daß bei den Kontrolltieren das Gros im Bereich unter 100 Umdrehungen liegt (69,5 %), die Hauptgruppe der mit Fencamfamin behandelten Tiere (42,3 %) liegt im Bereich von 100 - 199 Umdrehungen (Tab.1).

	Kontrolle		Fencamfamin	
	N=23	%	N=26	%
100	16	69,5	4	15,4
100-199	4	17,4	11	42,3
200-299	0	0	5	19,3
300-499	0	0	3	11,5
500-999	2	8,7	0	0
1000	1	4,4	3	11,5

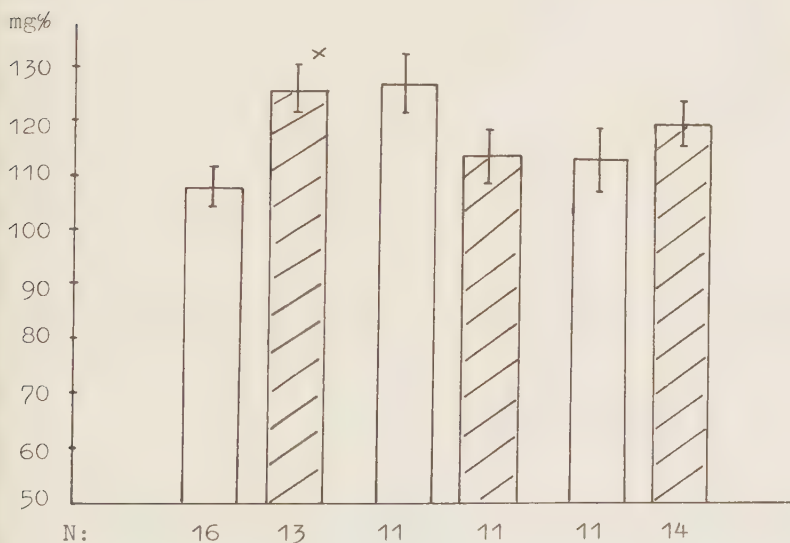
(Tab. 1)

Der Einfluß von Fencamfamin auf die motorische Koordination von Mäusen.

6.) Stoffwechseluntersuchungen

a) Bestimmung des Blutzuckers

Vor dem Schwimmen wurde bei den Kontrolltieren ein Blutzuckerspiegel von 108 ± 4 mg% gefunden, bei den behandelten Tieren ein signifikant höherer Wert von 125 ± 4 mg%. Nach acht Minuten Schwimmen wiesen die unbehandelten Tiere eine Blutglucosekonzentration von 127 ± 6 mg% auf, die behandelten Tiere hatten einen Wert von 114 ± 5 mg%; der Unterschied ist nicht signifikant. Ebensovienig zeigte sich eine signifikante Differenz nach dem Schwimmen bis zur Erschöpfung. Die Kontrolltiere zeigten hier einen Blutzuckerspiegel von 113 ± 6 mg%, die behandelten Mäuse von 119 ± 4 mg% (Abb.8).



(Abb. 8)

Der Einfluß von Fencamfamin auf den Blutzuckerspiegel von Mäusen. Angegeben sind die Mittelwerte und deren Streuung.

a) vor dem Schwimmen

b) nach 8 min Schwimmen

c) nach Schwimmen bis zur Erschöpfung



Kontrollen

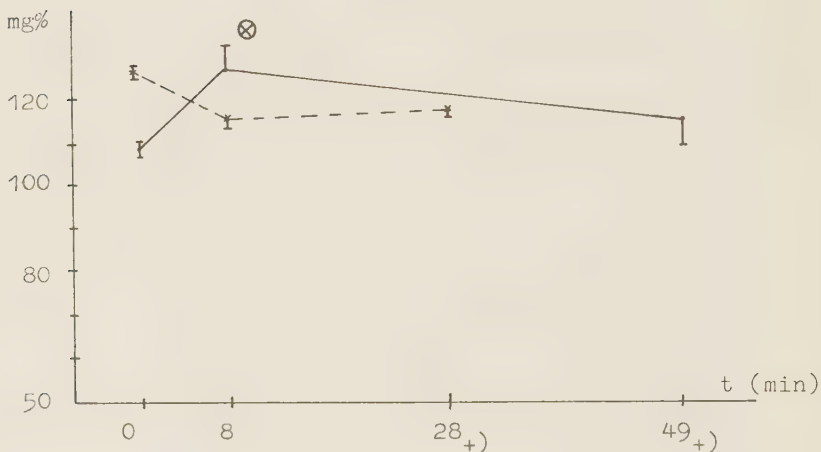


Fencamfamin (14 mg/kg/die über 6 Wochen)



* $P \leq 0,05$ (bezogen auf die Kontrollen)

Fand man bei den Kontrolltieren einen anfänglichen Anstieg des Blutzuckers, der sich mit Erreichen des Erschöpfungsstadiums wieder an den vor dem Schwimmen gemessenen Wert anglich, so zeigte der Kurvenverlauf der behandelten Tiere anfänglich eine gegenläufige Tendenz, die jedoch nicht anhielt, so daß der bei den erschöpften Mäusen gemessene Wert nicht wesentlich unter dem anfangs gefundenen lag (Abb.9).



(Abb. 9)

Der Einfluß von Fencamfamin auf den Blutzuckerspiegel von Mäusen im Schwimmversuch. Angegeben sind die Mittelwerte und deren Streuung. +) Zeitpunkt der Erschöpfung.

— Kontrollen

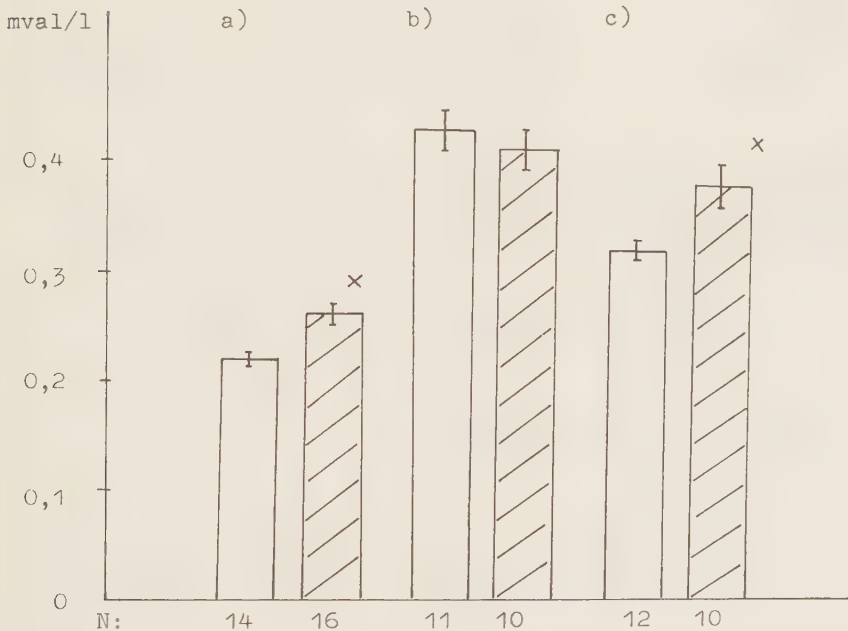
---* Fencamfamin (14 mg/kg/die über 6 Wochen)

⊗ $P \leq 0,05$ (bezogen auf die Ausgangswerte)

b) Bestimmung der unveresterten Fettsäuren im Blut

Vor dem Schwimmen wurde bei den Kontrolltieren ein Spiegel von $0,22 \pm 0,01$ mval/l an unveresterten Fettsäuren gemessen, bei den behandelten Tieren wurden $0,26 \pm 0,01$ mval/l gefunden, was einen signifikanten Unterschied bedeutet. Nicht signifikant war dagegen

der Unterschied zwischen den nach acht Minuten Schwimmdauer ermittelten Werten. Die unbehandelten Mäuse hatten hier einen Gehalt von $0,43 \pm 0,02$ mval/l an unveresterten Fettsäuren, die unter Fencamfamin stehenden Tiere wiesen $0,41 \pm 0,02$ mval/l auf. Wiederum ein signifikanter Unterschied fand sich bei den bis zur Erschöpfung geschwommenen Tieren: $0,32 \pm 0,01$ mval/l bei den Kontrolltieren standen $0,38 \pm 0,02$ mval/l bei den behandelten Tieren gegenüber (Abb.10).



(Abb. 10)

Der Einfluß von Fencamfamin auf den Gehalt des Blutes an unveresterten Fettsäuren bei Mäusen. Angegeben sind die Mittelwerte und deren Streuung.

a) vor dem Schwimmen

b) nach 8 min Schwimmdauer

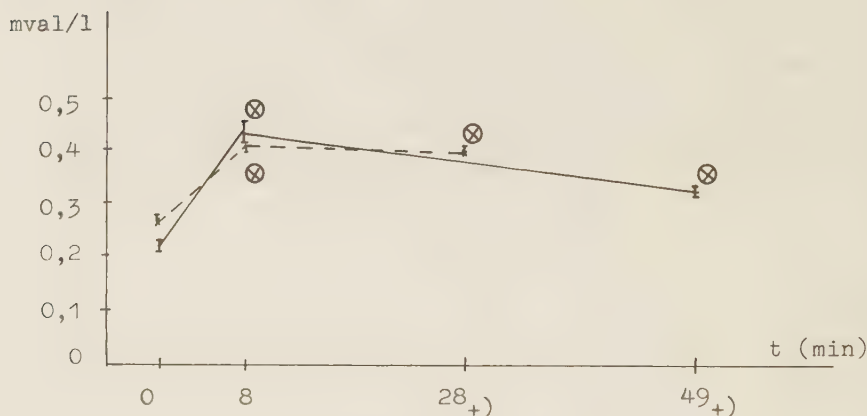
c) nach Schwimmen bis zur Erschöpfung

□ Kontrollen

▨ Fencamfamin (14 mg/kg/die über 6 Wochen)

x $P \leq 0,05$ (bezogen auf die Kontrollen)

Im Gegensatz zur Blutzuckerkurve war der Gesamtkurvenverlauf der unveresterten Fettsäuren für beide Kollektive gleich (Abb.11).



(Abb. 11)

Der Einfluß von Fencamfamin auf den Gehalt des Blutes an unveresterten Fettsäuren bei Mäusen im Schwimmversuch. Angegeben sind die Mittelwerte und deren Streuung.
+) Zeitpunkt der Erschöpfung.

— Kontrollen

--- Fencamfamin (14 mg/kg/die über 6 Wochen)

⊗ $P \leq 0,05$ (bezogen auf die Ausgangswerte)

c) Enzymatische Glykogenbestimmung

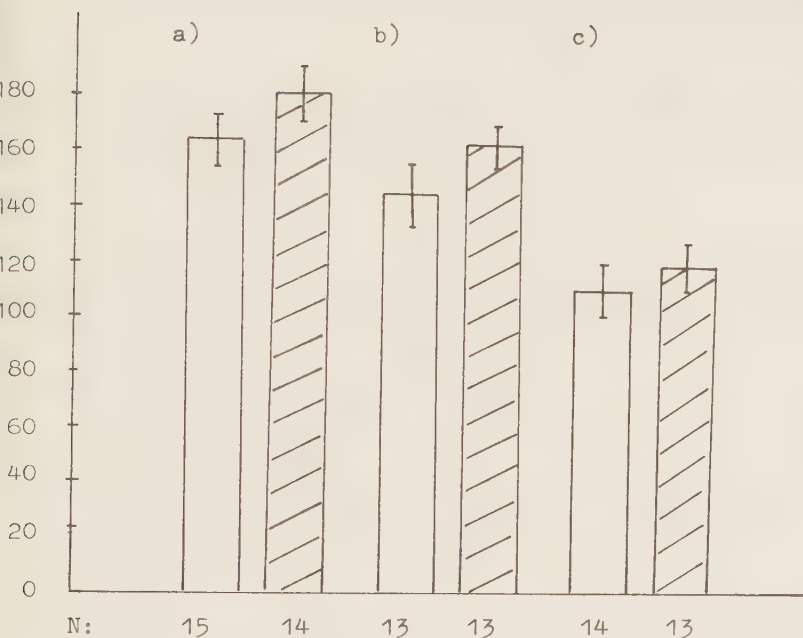
(1) in der Leber

Wie Abbildung 12 zeigt, fanden sich zu keinem der drei Meßzeitpunkte signifikante Unterschiede im Leberglykogen zwischen Kontrolltieren und behandelten Tieren.

Vor dem Schwimmen hatte die Kontrollgruppe einen durchschnittlichen Glykogengehalt von $164 \pm 10 \mu\text{mol/g Organ}$, das behandelte Kollektiv zeigte einen Spiegel von $179 \pm 10 \mu\text{mol/g Organ}$. Nach acht Minuten Schwimmen war das Glykogen der unbehandelten Tiere auf $145 \pm 12 \mu\text{mol/g Organ}$ gesunken, das der behandelten Mäuse auf $162 \pm 8 \mu\text{mol/g}$

Organ. Im Stadium der Erschöpfung wiesen schließlich die Kontrolltiere $110 \pm 10 \mu\text{mol/g}$ Organ an Glykogen auf, die unter Fencamfamin stehenden Tiere $117 \pm 9 \mu\text{mol/g}$ Organ (Abb.12).

Der Gesamtkurvenverlauf zeigt für beide Kollektive ein ständiges Absinken des Leberglykogens, wobei die Glykogenreserven der behandelten Tiere offenbar etwas schneller abgebaut wurden als die der unbehandelten Mäuse (Abb.13).



(Abb. 12)

Der Einfluß von Fencamfamin auf den Leberglykogenspiegel von Mäusen. Angegeben sind die Mittelwerte und deren Streuung.

a) vor dem Schwimmen

b) nach 8 min Schwimmdauer

c) nach Schwimmen bis zur Erschöpfung



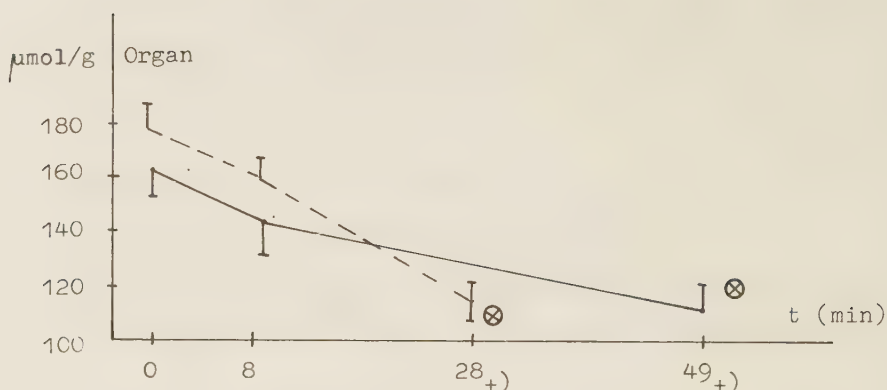
Kontrollen



Fencamfamin (14 mg/kg/die über 6 Wochen)

×

$P \leq 0,05$ (bezogen auf die Kontrollen)



(Abb. 13)

Der Einfluß von Fencamfamin auf den Leberglykogenspiegel von Mäusen im Schwimmversuch. Angegeben sind die Mittelwerte und deren Streuung.

+) Zeitpunkt der Erschöpfung.

— Kontrollen

* - - * Fencamfamin (14 mg/kg/die über 6 Wochen)

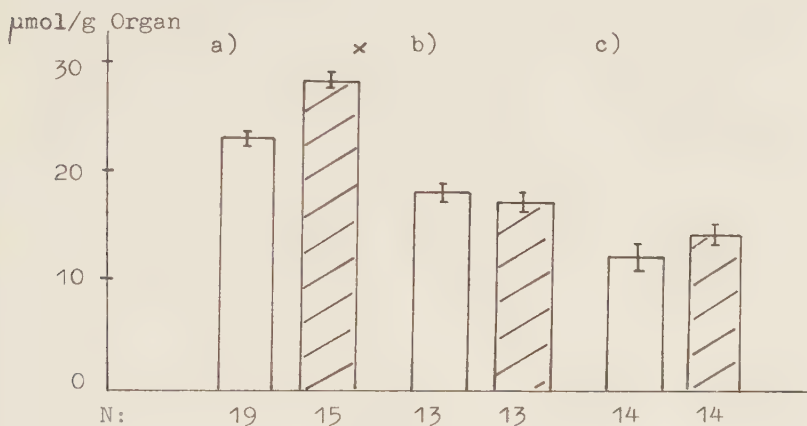
⊗ $P \leq 0,05$ (bezogen auf die Ausgangswerte)

(2) im Muskel

Lediglich vor dem Schwimmen zeigten die behandelten Tiere mit $28,6 \pm 0,8 \mu\text{mol/g Organ}$ einen signifikant höheren Glykogengehalt als die unbehandelten mit $23,4 \pm 0,8 \mu\text{mol/g Organ}$. Nach acht Minuten Schwimmen lag das Glykogen der Kontrolltiere bei $17,5 \pm 1,3 \mu\text{mol/g Organ}$, das der mit Fencamfamin behandelten Mäuse bei $15,7 \pm 1,2 \mu\text{mol/g Organ}$. Im Stadium der Erschöpfung schließlich war der Glykogenspiegel des unbehandelten Kollektivs auf $12,1 \pm 1,5 \mu\text{mol/g Organ}$ abgesunken, die behandelten Tiere wiesen noch $13,8 \pm 1,2 \mu\text{mol/g Organ}$ auf (Abb.14).

Der allgemeine Kurvenverlauf (Abb.15) zeigt, daß das Muskelglykogen, wie erwartet, bei beiden Kollektiven mit steigender Schwimmdauer langsam abfiel, wobei die mit Fencamfamin behandelten Tiere ihr Muskelglykogen in den

ersten acht Minuten rascher abbauten als die unbehandel-
ten Mäuse.



(Abb. 14)

Der Einfluß von Fencamfamin auf den Muskelglykogen-
spiegel von Mäusen. Angegeben sind die Mittelwerte
und deren Streuung.

a) vor dem Schwimmen

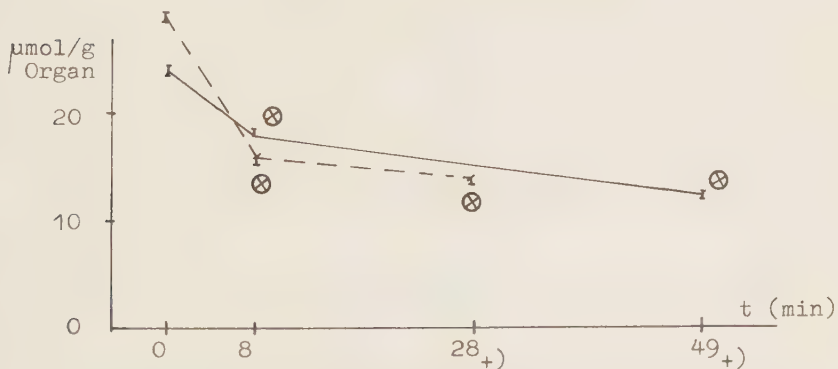
b) nach 8 min Schwimmdauer

c) nach Schwimmen bis zur Erschöpfung

□ Kontrollen

▨ Fencamfamin (14 mg/kg/die über 6 Wochen)

× $P \leq 0,05$ (bezogen auf die Kontrollen)



(Abb. 15)

Der Einfluß von Fencamfamin auf den Muskelglykogen-
spiegel von Mäusen im Schwimmversuch. Angegeben
sind die Mittelwerte und deren Streuung.

+) Zeitpunkt der Erschöpfung.

— Kontrollen

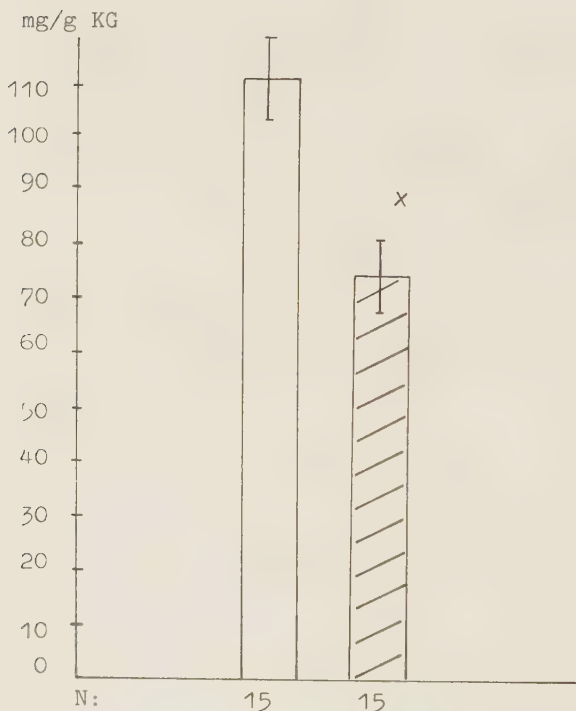
* - - * Fencamfamin (14 mg/kg/die über 6 Wochen)

⊗ $P \leq 0,05$ (bezogen auf die Ausgangswerte)

d) Bestimmung des Gesamtkörperfettes

Die Messung ergab, daß der Gesamtfettgehalt der mit Fencamfamin behandelten Tiere vor dem Schwimmen mit 74 ± 6 mg/g Körpergewicht signifikant unter dem der unbehandelten Tiere mit 110 ± 8 mg/g Körpergewicht lag.

Auf die Ermittlung des Gesamtfettgehaltes nach dem Schwimmen wurde verzichtet, da anzunehmen ist, daß die Tiere ihr Depotfett in dieser kurzen Zeit nicht wesentlich abbauen.



(Abb. 16)

Der Einfluß von Fencamfamin auf das Gesamtkörperfett von Mäusen. Angegeben sind die Mittelwerte und deren Streuung.

□ Kontrollen

▨ Fencamfamin (14 mg/kg/die über 6 Wochen)

x $P \leq 0,05$

IV. DISKUSSION

Bei der Beobachtung der Tiere während der Medikationsperiode zeigten die mit Fencamfamin behandelten Mäuse ein lebhafteres und aggressiveres Verhalten als die Kontrolltiere. Die beobachtete Erhöhung der Aggressivität steht nicht im Einklang mit dem von Hotovy und Mitarbeitern (1961) mitgeteilten Ergebnis, das eine derartige Wirkung des Fencamfamin bei Katzen verneint, wobei hier die unterschiedlichen Feststellungen durch Speziesunterschiede und die von uns gewählte chronische Verabreichung von vergleichsweise niedrigeren Dosen des Medikamentes bedingt sein können.

Das auffälligste Ergebnis der durchgeführten Versuche war die durch chronische Gabe von Fencamfamin bewirkte signifikante Verminderung der Schwimmleistung, auffällig deshalb, weil das Psychostimulans Methamphetamin, ebenfalls ein Phenäthylamin-Derivat, diesen Effekt nicht besitzt. Die Frage nach der Ursache dieses Phänomens läßt sich aus den vorliegenden Daten nicht befriedigend beantworten. Man kann jedoch ausschließen, daß durch die Medikation mit Fencamfamin ein Substratmangel und damit eine unzureichende Energieversorgung hervorgerufen wurde.

Der Futterverbrauch der behandelten Tiere war in unseren Versuchen nicht geringer, sondern sogar noch höher als der der unbehandelten Mäuse. Das bedeutet, daß die eingangs erwähnte anorektische Wirkung des Fencamfamins (Hotovy et al., 1961) bei der im vorliegenden Versuch gewählten Dosierung nicht aufgetreten ist. Trotzdem bestand ein Unterschied im Körpergewicht in der Art, daß

die mit Fencamfamin behandelten Mäuse etwas leichter waren als die unbehandelten Kontrollen. Dieser Unterschied läßt sich auf eine geringere Menge an Körperfett bei den behandelten Tieren zurückführen. Die Erklärung hierfür dürfte in dem lebhafteren und aggressiveren Verhalten dieser Tiere zu suchen sein, die dadurch mehr Substrat verbrauchten und deshalb einen geringeren Fettansatz zeigten.

Der Grund für die raschere Erschöpfung der behandelten Tiere kann aber ganz sicher nicht in der verminderten Menge an Depotfett, und damit einem Mangel an Fett als Stoffwechselsubstrat, zu suchen sein. Die Fähigkeit der Tiere zur Mobilisierung des Depotfettes war sicher intakt, da zu Beginn des Schwimmens der Anstieg der unveresterten Fettsäuren im Serum für beide Kollektive annähernd gleich und weil zu keinem Zeitpunkt bei den behandelten Tieren der Spiegel an unveresterten Fettsäuren, den für die Energiegewinnung unmittelbar verwertbaren Metaboliten des Fettabbaus, gegenüber den Kontrolltieren signifikant erniedrigt war. Zum Zeitpunkt der Erschöpfung lag im Gegenteil bei den unter Fencamfamin stehenden Tieren der Gehalt des Blutes an unveresterten Fettsäuren sogar signifikant höher als bei der Kontrollgruppe. Ebensowenig läßt sich als Grund für die raschere Erschöpfung ein Kohlenhydratmangel annehmen. Die bei den Untersuchungen des Leber- und Muskelglykogens gewonnenen Werte zeigen, daß eine Mobilisierung dieser Substratreserven bei den mit Fencamfamin behandelten Tieren im gleichen Maße möglich war wie bei den Kontrolltieren. Auch das unmittelbare Substratangebot an die einzelnen Organe

war bei den unter Fencamfamin-Einfluß stehenden Tieren nicht vermindert, denn die behandelten Tiere wiesen während der ganzen Schwimmzeit und auch im Zustand der Erschöpfung einen Blutzuckerspiegel auf, der im Normbereich lag. Die gefundene leichte Erhöhung vor dem Schwimmen deckt sich mit der Beobachtung von Hotovy und Mitarbeitern (1961), die eine mäßige Erhöhung des Blutzuckerspiegels nach einmaliger Applikation der Substanz festgestellt haben.

Als letzte mögliche Erklärung der Leistungsverminderung, die mit dem vorliegenden Versuchsaufbau zu erfassen gewesen wäre, läßt sich eine Störung der Muskelkoordination bei den behandelten Tieren ausschließen, wie man sie bei Medikation mit einer dem Amphetamin verwandten Verbindung, z.B. aufgrund von stereotypen Bewegungsmustern, vermuten könnte. Der Drehstabversuch zeigte, daß sich die unter Fencamfamin stehenden Tiere im Mittel länger auf dem Stab halten konnten, und daß prozentual mehr Tiere eine höhere Laufleistung erreichten als dies bei der Kontrollgruppe der Fall war. Daraus kann man schließen, daß bei den behandelten Tieren die Lernfähigkeit verbessert war, was sich mit den Beobachtungen von Janke und Amelang (1965) am Menschen deckt, und daß die Muskelkoordination keine Störungen aufwies.

Die Ursache für die Leistungsverminderung der mit Fencamfamin behandelten Tiere im Schwimmtest, die eine Parallele in der verminderten Leistungsfähigkeit nach langfristiger Coffeingabe (Estler et al., 1969; Neumann, 1965) findet, muß somit offen bleiben. Mit der gewählten Versuchsanordnung konnte der Grund hierfür - wie z.B.

mögliche Änderungen des psychomotorischen Verhaltens oder eine Beeinträchtigung der Substratutilisation - nicht erfaßt werden; die untersuchten Stoffwechselparameter zeigen aber, daß eine Störung in der Substratversorgung ausscheidet.

Es läßt sich somit abschließend festhalten, daß Psychostimulantien unter Umständen bei chronischer Verabreichung, je nach Art der geforderten Leistung, nicht nur zu einer Leistungssteigerung (Drehstabversuch), sondern auch zu einer negativen Beeinflussung des Leistungsverhaltens (Schwimmversuch) führen können.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An männlichen NMRI-Mäusen mit einem Ausgangsgewicht von 20 g wurde der Einfluß einer sechs Wochen langen Behandlung mit täglich 14 mg/kg Fencamfamin auf die körperliche Leistungsfähigkeit und die Stoffwechselreserven untersucht. Im einzelnen wurden folgende Parameter bestimmt: Während der sechs-wöchigen Behandlung Futterverbrauch und Körpergewicht, am Ende der sechs Wochen als Parameter für die körperliche Leistungsfähigkeit die Ausdauer, in 25⁰ warmem Wasser bis zur Erschöpfung zu schwimmen, und das Verhalten auf dem Drehstab; ferner vor, während und nach dem Schwimmen der Glykogengehalt von Leber und Muskulatur, der Gehalt des Blutes an Glucose und unveresterten Fettsäuren und - nur vor dem Schwimmen - der Gesamtfettgehalt der Tiere.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Fencamfamin führte zu einer leichten psychomotorischen Excitation mit erhöhter Aggressivität. Das Verhalten auf dem Drehstab war verbessert, die Schwimmleistung deutlich verschlechtert. Der Futterverbrauch war etwa gleich groß wie bei den unbehandelten Mäusen. Trotzdem waren infolge eines leicht verminderten Fettansatzes die mit Fencamfamin behandelten Tiere etwas leichter als die Kontrolltiere. Die Glykogenreserven in Leber und Muskulatur, der Blutzuckerspiegel und der Gehalt des Blutes an unveresterten Fettsäuren lagen vor dem Schwimmen im Bereich der Norm. Während des Schwimmens kam es bei behandelten und unbehandelten Tieren zu einer quantitativ ähnlichen Abnahme des Muskel- und

Leberglykogens und einer Zunahme der unveresterten Fettsäuren im Blut. Die Veränderungen im Blutzuckerspiegel waren in beiden Gruppen nicht sehr groß.

Aus den Versuchen wird geschlossen, daß durch langfristige Gabe von bestimmten Psychostimulantien nicht unbedingt eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit erzielt werden muß, im Gegenteil war die körperliche Ausdauer vermindert. Die Ursache für dieses Phänomen läßt sich aus den Versuchen nicht klären. Substrat- und Energiemangel, sowie Koordinationsstörungen konnten jedoch als Ursache ausgeschlossen werden.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- BIRKMAYER, W., DANIELCZYK, W. (1961). Die retikuläre
Stimulierung mit Reaktivin.
Klin. Med., 16: 441-445
- BIRKMAYER, W., DANIELCZYK, W. (1965). Die Aktivierung
der zerebralen "arousal-reaction" mit 2-Äthyl-
amino-3-phenyl-norcamphan-hydrochlorid.
Klin. Med., 20: 524-528
- DUNCOMBE, W.G. (1964). The calorimetric micro-determination
of non-esterified fatty acids in plasma.
Clin. Chim. Acta, 9: 122-125
- ESTLER, C.-J., AMMON, H.P.T., HERZOG, C. (1969). Über den
Einfluß akuter und chronischer Coffeinzufuhr
auf Leistungsverhalten und Energiehaushalt
weißer Mäuse.
in: Heim, F. und Ammon, H.P.T.: Coffein und
andere Methylxanthine. 199-206
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York
- FOG, R. (1969). Stereotyped and nonstereotyped behavior
in rats induced by various stimulant drugs.
Psychopharmacologica, 14: 299-304
- GABRYS, M. (1976). Über den Einfluß von chronischer Meth-
amphetaminzufuhr auf Leistungsverhalten und
Energiehaushalt weißer Mäuse.
Inaug. Dissertation, Erlangen

- HOTOVY, R., ENENKEL, H.J., GILLISSEN, J., HOFFMANN, A.,
JAHN, V., KRAFT, H.-G., MÜLLER-CALGAN, H.,
SOMMER, S., STRULLER, R. (1961). Pharmacological properties of 2-ethylamino-3-phenylnorcamphane.
Arzneim.-Forsch., 11: 20-24
- JANKE, W., AMELANG, M. (1965). Untersuchungen zur psychischen Wirkung eines zentralen Stimulans nach verschiedenen Graden psychischer Beanspruchung.
Psychol. Forsch., 28: 562-586
- KEPPLER, D., DECKER, K. (1974). Glykogen.
in: Bergmeyer, H.U. (Hrsg.): Methoden der enzymatischen Analyse. Band II, 3.Aufl., 1171-1176
Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße
- MÜLLER-CALGAN, H., HOTOVY, R. (1961). Changes in behavior of the cat by several central stimulants.
Arzneim.-Forsch., 11: 642-649, 775-783
- NEUMANN, K.-H. (1965). Tierversuche zur Frage körperlichen Leistungsvermögens nach Aufnahme von Koffein.
Med. Klin., 34: 1354-1356
- SAYERS, A.C., HANDLEY, S.L. (1973). A Study of the role of catecholamines in the response to various central stimulants.
Eur. J. Pharmacol., 23: 47-55

SOMMER, S., HOTOVY, R. (1961). Differentiation of the
central stimulant action of 2-ethylamino-3-
phenylnorcamphane.

Arzneim.-Forsch., 11: 969-972

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 7. Mai 1950 als einziges Kind des Maschinen-
schlossers Kurt Gabrys und seiner Ehefrau Berta, geborene
Kellermann, in Altdorf bei Nürnberg geboren.

1956 trat ich in die dortige Volksschule ein und wechsel-
te 1960 in das Gymnasium über, wo ich 1969 die Reife-
prüfung ablegte.

Im Oktober 1969 wurde ich zur Bundeswehr einberufen. Ich
leistete dort 7 Monate Wehrdienst und anschließend als
Kriegsdienstverweigerer 11 Monate zivilen Ersatzdienst
in einem Krankenhaus.

Nach meiner Entlassung im März 1971 wurde ich am 5. Juli
1971 an der Universität Erlangen-Nürnberg zum Studium
der Humanmedizin zugelassen, wo ich im März 1974 das
Physikum ablegte.

Am 2. April 1974 heiratete ich die Medizinstudentin
Monika Heinel.

Im November 1975 begann ich am Pharmakologischen Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg mit meiner Promotions-
arbeit.

Das Staatsexamen habe ich am 27. Juli 1977 an der Uni-
versität Erlangen-Nürnberg erfolgreich abgelegt.

Erlangen, den 27.7.1977

Buchdruck — Offsetdruck
Karl Döres • Erlangen, Jägerstr. 3